

**Pró-Reitoria Acadêmica
Escola de Saúde e Medicina
Curso de Nutrição
Trabalho de Conclusão de Curso**

**EFEITOS DOS EDULCORANTES NA MICROBIOTA
INTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Autor: Jakeline Batista da Siva
Orientador: Msc. Fernanda Bassan Lopes da Silva**

**Brasília - DF
2017**

**JAKELINE BATISTA DA SILVA
FERNANDA BASSAN LOPES DA SILVA**

**EFEITOS DOS EDULCORANTES NA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em nutrição, da Universidade Católica de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Msc. Fernanda Silva Bassan

Brasília
2017



Artigo de autoria de Jakeline Batista da Silva, intitulado "Efeitos dos edulcorantes na microbiota intestinal: uma revisão de literatura", apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, em 07/12/2017, defendido e aprovado pela banca examinadora abaixo assinada:

Prof^a. Msc. Fernanda Bassan Lopes da Silva
Orientadora
Nutrição – UCB

Prof^a. Msc. Maria Fernanda Castioni Gomes
Nutrição – UCB

Dedico esse trabalho a minha família, que com amor, paciência e apoio contribuíram para que eu pudesse concluir mais essa etapa da minha vida.

EFEITOS DOS EDULCORANTES NA MICROBIOTA INTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JAKELINE BATISTA DA SILVA
FERNANDA BASSAN LOPES DA SILVA

Resumo:

O consumo de edulcorantes vem crescendo juntamente com a procura por uma alimentação mais saudável, e percebe-se que esse consumo é mais prevalente na população adulta, se estabelecendo um aumento do consumo conforme o aumento da idade. Porém há evidências de que o consumo de edulcorantes possa interferir na microbiota intestinal acarretando disfunções metabólicas e fisiológicas. A microbiota intestinal influencia vários mecanismos fisiológicos do organismo e sofre influências de vários fatores externos, como estilo de vida, dieta, uso de antibióticos, entre outros. A presente revisão da literatura tem como objetivo verificar essa relação entre o consumo de edulcorantes e alterações na microbiota intestinal. O consumo de edulcorantes parece ser mais um dos fatores que alteram os benefícios de uma microbiota saudável, apresentando uma relação com disbiose, intolerância à glicose, aumento de peso, permeabilidade intestinal e interferência na população bacteriana. Entretanto necessita-se de estudos mais aprofundados em humanos, devido as possíveis interferências que o consumo pode ocasionar na saúde e assim determinar a seguridade do consumo.

Palavras chaves: Adoçantes Dietéticos. Edulcorantes. Microbiota intestinal.

1 INTRODUÇÃO

Os edulcorantes têm como objetivo proporcionar o sabor doce nos alimentos, podendo ser de fonte natural ou artificial (BRASIL, 1997). Seu objetivo é conferir sabor mais doce do que a sacarose, porém com menor teor calórico (CHUNG et al. 2013). Por essas características, os edulcorantes têm sido um recurso bastante utilizado por quem deseja uma redução calórica dietética ou quem necessita do seu uso devido a alguma disfunção metabólica (TORLONI et al., 2007).

Atualmente no Brasil são permitidos os seguintes edulcorantes: Sorbitol, Manitol, Acesulfame de potássio, Aspartame, Ácido ciclâmico, isomaltitol, Sacarina, Sucralose, Taumatina, Glicosídeos de esteviol, Neotame, Maltitol, Lactitol, Xilitol e Eritritol. Eles podem estar presentes em produtos alimentícios ou como substitutos do açúcar de mesa. Vale ressaltar que segundo a legislação atual existe uma quantidade permitida para o uso seguro em produtos industrializados e para o uso dietético (BRASIL, 2008).

Estima-se que 60% dos adultos brasileiros com mais de 45 anos consuma algum tipo de edulcorante, sem diferença entre os sexos, porém percebe-se o aumento do consumo em adultos com o aumento da faixa etária (ALVES et al., 2015; BIANCHI et al., 2014; ZANINI et al., 2011). Alguns estudos relacionam o consumo frequente de edulcorantes com o aumento de problemas de saúde, como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, diabetes, ganho excessivo de peso e alguns tipos de câncer. Um dos possíveis mecanismos para isso é a modificação da

microbiota do intestino que exerce profundos efeitos sobre a fisiologia e metabolismo do organismo. (MISHRA et al., 2015; SUEZ et. al., 2014; SWITHERS, 2013).

A microbiota intestinal humana é o termo designado para o conjunto de micro-organismos presentes no intestino e que está relacionada diretamente com a imunidade e saúde do corpo humano. Sua homeostase está interligada a uma série de fatores regulatórios, entre eles a qualidade alimentar, o sistema imune e população microbiana intestinal. A disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio da microbiota intestinal, está relacionada a diversos processos inflamatórios. (CABALLERO, 2015).

Considerando o aumento no consumo de edulcorantes e a importância da microbiota intestinal na fisiologia da saúde humana, a presente revisão de literatura tem como objetivo avaliar os possíveis efeitos do consumo de edulcorantes na microbiota intestinal.

2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre o tema abordado. A busca de dados foi realizada nas bases referenciais SCHOLAR, PUBMED e LILACS por artigos científicos em língua portuguesa, espanhola e inglesa, além de legislação específica. Os termos utilizados na pesquisa foram: adoçantes dietéticos, edulcorantes, microbiota intestinal, microbioma intestinal e seus respectivos termos em inglês. Foram selecionados artigos originais e revisões da literatura, publicados no período de 2007 a 2017, nas línguas inglesa e portuguesa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 MICROBIOTA INTESTINAL

Devido a sua funcionalidade e inúmeras interações com os sistemas fisiológicos, imunitários e metabólicos do organismo humano, o conceito de microbiota vai além do conjunto de micro-organismos, sendo chamado em alguns estudos mais recentes de microbioma intestinal.

O microbioma intestinal é um conjunto de micro-organismos que vivem em nosso intestino, em maior abundância no cólon devido à ausência de secreções enzimáticas. Esses microrganismos proporcionam inúmeros benefícios quando estão em quantidades adequadas, favorecendo a absorção de nutrientes, mantendo a permeabilidade intestinal íntegra e na produção de metabólitos que irão favorecer o funcionamento equilibrado das inúmeras vias fisiológicas do corpo humano. Esse complexo ecossistema é resultado das interações entre as bactérias existentes no intestino, entre essas bactérias e o hospedeiro, entre as bactérias e os nutrientes disponibilizados pela alimentação e entre os nutrientes e o hospedeiro. Todos esses fatores são interligados aos milhares de genes do corpo humano e aos das bactérias intestinais (CLEMENT et al., 2012; HOOPER, 2010; KELLY et al. 2007; TADDEI; FERFERBAUM, 2017).

Estima-se que no intestino haja aproximadamente 10 vezes mais bactérias do que células humanas em cada indivíduo e predominantemente estão as bactérias anaeróbicas como *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Ruminococcus*. Entre os efeitos benéficos das bactérias estão a síntese de vitaminas, proteção contra agentes patógenos, diferenciação e desenvolvimento do epitélio intestinal. (ARUMUGAM, 2011; SMITH, 2017).

A colonização da microbiota intestinal começa logo após o parto e alguns estudos relatam que ela é diferenciada conforme o tipo de parto, porém Chu et al. (2017) revelou em um estudo recente que essa diferenciação é nula após as 6 primeiras semanas de vida, sendo mais influenciada e personalizada pelo ambiente externo e por características da alimentação. Porém, há estudos controversos, uma vez que existem fatores que podem influenciar na população bacteriana, como estilo de vida, antibióticos, dieta, drogas, doença, injúria, cirurgia, estresse, etc. O uso de antibiótico acarreta alterações significativas na microbiota intestinal sugerindo uma possível relação com doenças intestinais, doenças respiratórias e excesso de peso, sendo que é mais crítico o uso no início da vida. (FRANCINO, 2016; MAI et al., 2011; MURPHY et al., 2012; NICHOLSON et al., 2013; SHAW et al., 2010; STENSBALLE et al., 2013; VIRTA et al., 2012).

Sabe-se que as características do consumo alimentar podem interferir positivamente ou negativamente na microbiota intestinal. Os alimentos que proporcionam efeitos benéficos para microbiota são chamados de prebióticos. Os carboidratos não digeríveis fazem parte dos alimentos que proporcionam efeitos benéficos a microbiota, por estimular seletivamente o crescimento de microorganismos necessários à saúde do hospedeiro. Em contrapartida, a degradação de proteínas, especialmente de fonte animal pode gerar substâncias tóxicas (ROBERFROID et al., 2010) A presença de carboidratos refinados também pode afetar negativamente a microbiota intestinal por estimular o crescimento de bactérias patogênicas e fungos.

3.2 EDULCORANTES E MICROBIOTA INTESTINAL

Os edulcorantes são classificados em naturais, quando provém de plantas, frutas e origem vegetal. E artificiais, quando são obtidos sinteticamente por reações químicas. Os edulcorantes naturais são: Stévia (extraído da planta *Stevia rebaudiana* Bertoni), frutose (extraído das frutas e mel), lactose (extraído do leite), manitol (extraído das frutas e algas marinhas), sorbitol (extraído das frutas), xilitol (extraído da xilose) e maltodextrina (extraído do milho). E os edulcorantes artificiais são: Acesulfame de potássio (derivado do ácido acético), aspartame (combinação de aminoácidos fenilalanina e ácido aspártico), ciclamato (derivado do petróleo), sacarina (derivado do petróleo) e sucralose (molécula de açúcar de cana modificada em laboratório). Dentro dessa classificação existem os calóricos e não-calóricos. Com exceção do aspartame, que possui 4 calorias (kcal) a cada 24 gramas (uma colher de sopa) todos os edulcorantes artificiais não possuem calorias, ou seja, não são nutritivos. Entre os naturais o único que não possui calorias é o stévia, os demais possuem calorias (BRASIL, 2006; TORLONI, et. al., 2007).

Foram identificados e incluídos nessa revisão 7 estudos com 12 testes sendo 4 desenvolvidos em humanos e 8 em animais. Apesar da grande variedade de edulcorantes disponíveis no mercado, as pesquisas avaliaram um limitado número deles (acesulfame-k, aspartame, sacarina, sucralose, maltitol e frutose), com adição ou não de outros nutrientes. Existe uma relação entre o consumo de edulcorantes com alterações na microbiota intestinal. Os estudos sugerem que o uso de edulcorantes interfere significativamente na microbiota intestinal, entre elas, na quantidade da população bacteriana, na permeabilidade intestinal, metabolismo de ácidos biliares e colesterol, conforme indicado na tabela 1.

Tabela 1. Avaliação do consumo de edulcorantes na microbiota intestinal

(Continua)

Autor/ano	Objetivo	Amostra	Intervenção	Resultados
Suez et al., 2014	Avaliar a modulação mediada por adoçantes artificiais não-calóricos da composição e função da microbiota e os efeitos resultantes sobre o metabolismo da glicose do hospedeiro.	<p>Experimento I: - Camundongos com 10 semanas de idade (não foi relatado a quantidade de animais utilizados)</p> <p>Experimento II: - 381 Indivíduos não diabéticos. (44% do sexo masculino e 56% do sexo feminino, idade 43.3 ± 13.2)</p> <p>Experimento III: - 7 Indivíduos saudáveis.</p>	<p>Experimento I (11 semanas) - 3 Dietas testes: água potável + sacarina, água potável + sucralose e água potável + aspartame - 1 Controle: água pura ou água suplementada com glicose ou sacarose) - Uso de antibiótico (ciprofloxacina/metronidazol) por 4 semanas</p> <p>Experimento II: - Análise de QFA e parâmetros clínicos - Avaliação da resposta glicêmica</p> <p>Experimento III: - Dieta com sacarina por 7 dias - Avaliação de: transplante fecal</p>	<p>- Intolerância à glicose nos três testes do experimento I e no experimento III; - Intolerância significativa à glicose após 5 semanas de exposição à sacarina no experimento II; - Composição bacteriana comensal alterada (disbiose) nos experimentos I e III; - Alterações na tolerância a glicose abolidas após uso de antibióticos de amplo espectro no experimento I; - Aumento do gênero <i>Bacteroides</i> e ordem <i>Clostridiales</i> nos experimentos I e III.</p>
Bian et al., 2017	Avaliar os efeitos do Ace-K sobre o microbioma intestinal e as alterações no metaboloma fecal	<p>- 10 Camundongos machos - 10 Camundongos fêmeas</p>	<p>Grupo teste: dose de 37,5 mg/kg de peso corporal/dia por 4 semanas de Ace-k - 5 fêmeas e 5 machos Grupo controle: água - 5 fêmeas e 5 machos</p>	<p>- Alteração dos principais metabólitos fecais em ambos gêneros no grupo teste; - Aumento do peso corporal nos camundongos machos do grupo teste com ativação dos genes funcionais envolvidos no metabolismo energético e inibição em camundongos fêmeas; - Aumento dos genes relacionados à síntese de lipopolissacarídeos (LPS) no grupo teste. - Alteração dos componentes do microbioma intestinal de uma maneira específica entre os gêneros; • Camundongos femininos do grupo teste teve redução significativa de <i>Lactobacillus</i>, <i>Clostridium</i>, um gênero <i>Rumino-</i></p>

(Continuação)

Autor/ano	Objetivo	Amostra	Intervenção	Resultados
Uebanso et al., 2017	Avaliar os efeitos da ingestão de sucralose e/ou acesulfame de potássio no microbioma intestinal e metabolismo de camundongos.	41 camundongos machos com 4 semanas de vida.	Experiência I (8 semanas): - Grupo controle: Água destilada (n=8); - Grupo LS: Solução de sucralose com 1,5 mg/kg P/dia (n=8); - Grupo HS: Solução de sucralose com 15 mg/kg P/dia (n=8); Experiência II (8 semanas): - Grupo controle: Água destilada (n=8); - Grupo Ace-K: Solução de acesulfame de potássio com 15 mg/kg P/dia (n=9).	<ul style="list-style-type: none">• <i>coccaceae</i>, <i>Oxalobacteraceae</i> e aumento de <i>Mucispirillum</i>;• Camundongos machos do grupo teste aumento significativo de <i>Bacteroides</i>, <i>Anaerostipes</i>, <i>Sutterella</i>. Bactérias <i>Firmicutes</i> e <i>Bacteroides</i> foram semelhantes entre os grupos; <u>Sucralose:</u> <ul style="list-style-type: none">- Redução da quantidade relativa de <i>Clostridium cluster XIVa</i> e no metabolismo do ácido biliar em ambos grupos HS e LS, mas principalmente no Grupo HS.- Aumento da concentração de colesterol hepático e ácido cólico no Grupo HS;- A concentração de butirato foi reduzida em ambos grupos HS e LS, sendo mais expressivos no Grupo HS; <u>Acesulfame-K</u> <ul style="list-style-type: none">- Efeitos menos expressivos sobre a microbiota intestinal e seu metabolismo;- Aumento de <i>Clostridium IV</i>.- Comprometimento da barreira intestinal na presença de frutose;- Translocação de endotoxinas para a veia porta em ambos os grupos com frutose;- Grupo WSD + frutose: Redução na espessura do muco no cólon e nos componentes protetores da permeabilidade intestinal;- WSD: Aumento de peso;
Volynets et al., 2017	Avaliar os efeitos de uma dieta com alto teor de gordura e frutose sobre o microbioma intestinal e função da barreira intestinal.	64 camundongos fêmeas com 8 semanas de vida.	Quatro grupos foram avaliados durante 12 semanas: - CD: Dieta rica em açúcar - CD + frutose - WSD: Dieta rica em gordura - WSD + frutose Para a avaliação da barreira intestinal, cada grupo de alimentação foi dividido em 2 subgrupos de 8-9 camundongos cada.	<ul style="list-style-type: none">- Aumento de <i>Clostridium IV</i>.- Comprometimento da barreira intestinal na presença de frutose;- Translocação de endotoxinas para a veia porta em ambos os grupos com frutose;- Grupo WSD + frutose: Redução na espessura do muco no cólon e nos componentes protetores da permeabilidade intestinal;- WSD: Aumento de peso;

(Continuação)

Autor/ano	Objetivo	Amostra	Intervenção	Resultados
Beards et al., 2010	Avaliar o efeito de edulcorantes de confeitaria sobre bactérias fecais e tolerabilidade do uso.	40 Voluntários, sendo 27 mulheres e 13 homens.	<p>Dieta dos grupos testes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MTL: Chocolate com maltitol; - PDX: Chocolate com maltitol + polidextrose; - RS: Chocolate com maltitol + amido resistente. <p>Dieta do grupo controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chocolate com sacarose. <p>Consumo diário de 50g de chocolate durante 14 dias, seguido de 75 g durante mais 14 dias e 100 g para os 14 dias finais.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - WSD + frutose: aumento de peso corporal e aumento do peso hepático; - Aumento de <i>Bacteroides</i> em 88% no grupo CD + frutose e 63% no grupo WSD + frutose em comparação com o grupo que recebeu apenas CD. - Aumento de bifidobactérias, lactobacilos, <i>C. histolyticum/perfringens</i> e <i>bacteroides</i> em todos os grupos testes; - Aumento mais significativo de bifidobactérias no grupo MTL, de lactobacilos no grupo PDX; - Aumento mais significativo de <i>C. histolyticum / perfringens</i> no grupo RS; - Acetato teve aumento mais efetivo no Grupo RS; - Aumento mais significativo de propionato e butirato no Grupo PDX e conseqüentemente de <i>F. prausnitzii</i> e <i>Roseburia spp.</i>
Frankenfeld et al., 2015	Avaliar o microbioma intestinal em relação ao consumo de edulcorante recente de alta intensidade em adultos saudáveis.	31 Voluntários, sendo 65% mulheres.	<p>Todos os participantes tinham valores semelhantes quanto à índice de massa corporal, ingestão de energia, ingestão total de carboidratos e qualidade da dieta.</p> <p>ASPARTAME:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 participantes consumidores de edulcorantes consumiram 112mg/dia de aspartame por 4 dias. - 7 participantes não consumidores de edulcorantes <p>ACESSULFAME-K:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 participantes consumidores de edulcorantes consumiram 33,2mg/dia de acessulfame-K por 4 dias. 	<p>ASPARTAME:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferenças significativas relativo a abundância de bactérias entre os grupos; - Houve diferença entre a diversidade bacteriana (<i>Bacteriodetes</i> e <i>Firmicutes</i>) entre os grupos; - Não houve diferenças significativas de função gênica entre os grupos; <p>ACESSULFAME-K:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferenças significativas relativo a abundância de bactérias entre os grupos; - Houve diferença entre a diversidade bacteriana (<i>Bacteriodetes</i> e <i>Firmicutes</i>) entre os grupos;

(Conclusão)

Autor/ano	Objetivo	Amostra	Intervenção	Resultados
Bian et al., 2017	Investigar a relação entre a inflamação do hospedeiro e o microbioma intestinal perturbado pela sacarina.	20 camundongos machos com 8 semanas de vida.	<p>- 7 participantes não consumidores de edulcorantes.</p> <p>ASPARTAME + ACESSULFAME-K: - 3 participantes consumidores de edulcorantes consumiram aspartame e acessulfame-k.</p> <p>GRUPO TESTE - 10 camundongos beberam sacarina diluída em água potável (0,3 mg / ml) por 6 meses.</p> <p>GRUPO CONTROLE - 10 camundongos beberam água de torneira por 6 meses.</p>	<p>- Não houve diferenças significativas de função gênica entre os grupos;</p> <p>ASPARTAME + ACESSULFAME-K: - Houve diferenças significativas quanto a diversidade bacteriana entre os consumidores de edulcorantes e não-consumidores.</p> <p>- Expressão gênica pró-inflamatória (TNF-α e iNOS) aumentaram significativamente no grupo teste;</p> <p>- Alterações nas quantidades de bactérias da microbiota intestinal a partir do 3º mês de consumo de sacarina;</p> <p>- Aumento dos mediadores pró-inflamatórios no grupo teste;</p> <p>- Alteração do metabolome fecal no grupo teste com redução dos metabólitos anti-inflamatórios.</p>

A sacarina foi o pioneiro dos edulcorantes, sendo um derivado da naftalina e 400 vezes mais doce que o açúcar de mesa. É composta de enxofre e nitrogênio e não é metabolizada pelo trato gastrointestinal. Para minimizar seu gosto residual é associada ao ciclamato de sódio, porém há estudos relacionando essa junção com fatores carcinogênicos e por isso seu uso é proibido em alguns países e por gestantes (MISHRA et al., 2015; TORLONI, et. al., 2007). No estudo de Suez et al. (2014) foram apresentados diferentes experimentos tanto em animais quanto humanos com objetivo de avaliar o efeito dos edulcorantes na tolerância à glicose e o papel da microbiota nessa alteração. O primeiro achado dos autores foi de que o uso de adoçantes como sacarina, sucralose e aspartame levou a intolerância à glicose em animais, sendo que a sacarina apresentou resultados mais significativos, mesmo com dosagens menores em relação às recomendações da OMS. Dessa maneira, os autores priorizaram a sacarina nos demais estudos subsequentes.

Essa intolerância à glicose foi associada a alterações na microbiota intestinal. Isso foi confirmada quando ratos *germ-free* que receberam transplante fecal de outros ratos que consumiram sacarina, apresentaram os mesmos resultados de intolerância à glicose que os ratos doadores das fezes. Nesse estudo também foi evidenciado que o uso de sacarina gerou disbiose intestinal, por alterar consideravelmente mais de 40 unidades taxonômicas operacionais (grupos de bactérias), principalmente dos gêneros *Bacteroides* e ordem *Clostridiales*. Essas alterações ocorreram em ratos que receberam cultura de fezes *in vitro* tratada com sacarina que induziu alterações na população bacteriana (aumento de *bacteroidetes* e redução de *firmicutes*) e consequentemente intolerância à glicose nos camundongos. Já os animais que receberam fezes controle, não apresentaram tais alterações (SUEZ et al., 2014)

Bian et al. (2017) também analisaram os efeitos do consumo de sacarina na microbiota intestinal. Os autores demonstraram uma indução de respostas inflamatórias após o consumo de sacarina por seis meses, possivelmente por alterar o metabolismo da microbiota intestinal. Os mesmos sugerem que o consumo de sacarina aumenta a população de bactérias produtoras de agentes potencialmente inflamatórios e reduz a população de bactérias benéficas ao organismo do hospedeiro, que por sua vez produzem metabólitos protetores, como equol. Além disso foi verificado que o consumo de sacarina pode aumentar da resistência a antibióticos.

O impacto no microbioma, porém, pode ser diferente entre diferentes grupos, como por exemplo, demonstrado por Bian et al. (2017) no qual a resposta divergiu entre animais machos e fêmeas. Os autores avaliaram o uso de Acesulfame de Potássio (Ace-K), no peso corporal, componentes do microbioma intestinal e genes funcionais relacionados ao metabolismo energético em ratos. Em relação à população bacteriana, foram identificadas alterações diferentes entre os camundongos machos e fêmeas, tendo as fêmeas uma redução importante de *Lactobacillus* e um gênero de *Ruminococcaceae*, que são bactérias benéficas para o organismo. Já entre os machos houve aumento significativo de *Bacteroides* que podem representar efeitos tanto benéficos quanto prejudiciais à microbiota intestinal. No trabalho de Uebanso et al. (2017) o uso de Ace-k em ratos machos também aumentou a concentração de *Clostridium IV*, que possuem propriedades patogênicas.

O Ace-k é um edulcorante de alta intensidade, 200 vezes mais doce que a sacarose. Em sua molécula há um sal de potássio sintético derivado do ácido acético. Esse edulcorante não é metabolizado pelo organismo, sendo excretado completamente via fecal (CARVALHO, 2007; TORLONI, et. al., 2007). Frankenfeld et al. (2015) no seu estudo analisou possíveis alterações no microbioma intestinal com alto consumo de edulcorantes (aspartame e ace-K) a curto prazo, e notou-se uma

diferença entre a diversidade bacteriana entre os grupos consumidores e não consumidores de edulcorantes. Esse trabalho teve algumas limitações, entre elas o fato importante de não se ter dados da microbiota intestinal antes do teste de 4 dias e o fato dos participantes analisados já terem o hábito de consumir edulcorantes, aumentando apenas as doses no teste realizado. Esses resultados divergem do estudo de Bian et al. (2017), no qual não houve alterações no peso dos avaliados, porém vale lembrar que os métodos e amostra foram diferentes.

Entre tantas funcionalidades da microbiota intestinal, o metabolismo do colesterol está relacionado com o equilíbrio bacteriano intestinal. Conforme o estudo realizado por Uebanso et al. (2017), foi demonstrado que o consumo de sucralose promoveu um desequilíbrio na microbiota intestinal (redução de *Clostridium XIV*) e seu metabolismo. A sucralose é um dos edulcorantes que entrou mais recentemente no mercado e é obtido pela inversão da molécula da sacarose (SCHIFFMAN, 2013). Esse desequilíbrio na microbiota foi indicado pela menor produção de butirato, além de alteração na relação entre os ácidos biliares primários e secundários, resultando no acúmulo significativo de colesterol no fígado, o que poderia potencializar uma hipercolesterolemia. Nesse estudo, os efeitos sobre a microbiota foram potencializados com uma dose aumentada do edulcorante em comparação a uma dose baixa do mesmo.

A frutose, um edulcorante natural e calórico que é absorvido lentamente pelo organismo, tem sido amplamente utilizada pela indústria em produtos como refrigerantes, confeitos, balas, entre outros. Seu efeito doce é 170 vezes superior à sacarose e, apesar de não gerar resposta glicêmica e insulinêmica, seu consumo excessivo está associado ao desenvolvimento de esteatose hepática, resistência insulínica e obesidade central (SAUNDERS, 2010). Existe uma relação entre o consumo de frutose e alterações na permeabilidade intestinal, uma vez que altera a expressão de genes envolvidos nos componentes de barreira, como as proteínas claudinas e ocludinas, possibilitando a translocação de partículas indesejadas e consequentemente causando ativação da resposta inflamatória. A redução da proteção da barreira intestinal foi associada, ainda, ao aumento de *Bacteroidetes*, tanto quando associada a uma dieta rica em carboidrato, quanto rica em gorduras. Porém, ao associar à dieta lipídica, houve maior aumento de peso corporal e hepático ao comparar com a dieta rica em carboidratos (VOLYNETS et al., 2017).

São poucos os estudos que avaliam os efeitos do consumo de edulcorantes na microbiota em humanos. O estudo de Suez et al. (2014) avaliou 381 indivíduos não diabéticos que consumiam edulcorantes a longo prazo e encontrou nesses indivíduos maior ocorrência de síndrome metabólica, aumento de peso, aumento da relação cintura/quadril, alteração da glicemia e hemoglobina glicosilada e tolerância à glicose prejudicada em relação aos não consumidores do adoçante. Em outro teste desenvolvido pelos mesmos autores, foram selecionados 7 indivíduos saudáveis (5 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, com idade entre 28-36) que não consumiam edulcorantes. Após 7 dias consumindo sacarina, mais de 50% (4 indivíduos) apresentaram alterações glicêmicas semelhantes às apresentadas pelo grupo inicial que consumia edulcorantes, possivelmente por características individuais da microbiota intestinal.

Em outro estudo desenvolvido em humanos, Beards et al., (2010) afirmaram que a troca da sacarose em produtos alimentícios por edulcorantes é benéfica para a microbiota intestinal. Nesse trabalho, o uso de chocolate com maltitol e polidextrose proporcionou efeitos probióticos para seus consumidores. Houve aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, associado ao maior crescimento de

lactobacilos e bifidobacterias que conseqüentemente inibem o crescimento de bactérias patogênicas.

Os mecanismos pela qual os edulcorantes favoreçam o crescimento elevado de algumas bactérias patogênicas e a redução de bactérias benéficas ainda não está definido. O estudo de Suez et al. (2014) sugere que a alteração da microbiota intestinal pode estar relacionada com o aumento dos genes associados as vias de degradação de glicanos, o que foi obtido nos testes realizados no grupo de ratos exposto a sacarina. Os glicanos são fundamentais para a colonização do intestino, pois ocorre uma interação entre bactéria e glicanos para que ocorra adesão de bactérias nas células do intestino.

O impacto metabólico de cada tipo de edulcorante parece ser diferente, já que possuem estruturas químicas diferentes e reações distintas no metabolismo da microbiota intestinal e conseqüentemente na saúde do hospedeiro. Esses efeitos podem ser negativos e de maior magnitude, como no caso da sacarina, ou até mesmo benéficos, como por exemplo o maltitol. Porém ainda não está claro a influência de cada tipo de edulcorante na microbiota.

A exposição a edulcorantes é continua na dieta ocidental, mesmo quando não administradas de forma consciente na alimentação. Sabe-se que os maiores consumidores de edulcorantes já são indivíduos que apresentam alguma disfunção metabólica. O uso contínuo de edulcorantes pode ser um fator agravante do quadro clínico desses pacientes, considerando seu impacto na microbiota e conseqüentemente no metabolismo. Isso remete um alerta sobre as quantidades permitidas de edulcorantes na ingestão diária estipulada pela ANVISA e conseqüentemente seus efeitos, já que em alguns trabalhos, pequenas doses foram suficientes para desenvolver modificações significativas no microbioma intestinal.

4 CONCLUSÃO

Atualmente a preocupação em manter um organismo saudável está crescente, e isso reflete no consumo de alimentos mais naturais e a busca por mais informações sobre a composição dos produtos alimentícios. Porém em contrapartida há um aumento das doenças metabólicas, principalmente a obesidade, que consideravelmente interfere em todo o eixo metabólico do organismo.

O consumo de edulcorantes por muitas vezes está associado a uma boa recomendação alimentar, porém os resultados dos estudos recentes sugerem que esse consumo estabelece uma interferência no metabolismo e composição da microbiota intestinal, no entanto, a resposta parece ser diferente entre os tipos de edulcorantes.

Apesar dos presentes estudos indicarem um grande potencial de influência dos edulcorantes na microbiota intestinal, é necessária maior investigação sobre esses efeitos. Há a necessidade de mais estudos experimentais, especialmente em humanos acerca dessa relação, uma vez que o consumo está crescente e cada vez mais introduzido na alimentação diária. É imprescindível melhores estudos que expliquem os mecanismos envolvidos, o impacto dos diferentes tipos de edulcorantes e que investiguem se existe uma dose e tempo de uso seguro.

Possible effects of the use of sweeteners in the intestinal microbiota: a literature review

Abstract:

The consumption of sweeteners has been growing along with the search for a healthier diet, and it is perceived that this consumption is more prevalent in the adult population, being established an increase of the consumption as the increase of the age. However, there is evidence that the consumption of sweeteners may interfere with the intestinal microbiota, causing metabolic and physiological dysfunctions. The present work aims to present a review of scientific studies that sought to verify this relationship between the consumption of sweeteners and changes in the intestinal microbiota. The intestinal microbiota influences various physiological mechanisms of the organism and is influenced by several external factors, such as lifestyle, diet, use of antibiotics, among others. Sweetener consumption seems to be one of the factors that alter the benefits of a healthy microbiota, presenting a relationship with dysbiosis, glucose intolerance, weight gain, intestinal permeability and interference in the bacterial population. However, more in-depth studies on humans are needed, due to possible interferences that consumption can cause in health and thus determine the safety of consumption.

Keywords: Dietary sweeteners. Sweeteners. Gut microbiota.

REFERÊNCIAS

- ALVES, B. D. G. et al. Consumo de adoçantes e de produtos diet e light por diabéticos atendidos em duas unidades básicas de saúde de Alfenas-mg. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 2, p. 176-185, 2015. Disponível em: <<http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/2221>>. Acesso em: 4 set. 2017.
- ARUMUGAM, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**. United Kingdom, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 2011 May 12. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature09944>>. Acesso em: 12 out. 2017.
- BEARDS, E.; TUOHY, K.; GIBSON, G. (2010). A human volunteer study to assess the impact of confectionery sweeteners on the gut microbiota composition. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. 5, p. 701-708, 2010 Sept. 14. Disponível em: <doi: 10.1017 / S0007114510001078>. Acesso em: 15 out. 2017.
- BIAN, X. et al. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. **Plos one**, California, v. 12, n. 6, 2017 Jun. 8. Disponível em: <<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426>>. Acesso em: 4 sept. 2017.
- BIAN, X. et al. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions, **Food and Chemical Toxicology**, v. 107, p 530-539. Sep. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5647777/>>. Acesso em: 9 out. 2017.
- BIANCHI, M. D. **Avaliação dos níveis de ingestão diária de edulcorantes pelo consumo de adoçantes líquidos de mesa**. 2012. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos, Campinas, 2012. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/256293/1/DelBianchi_Michelle_M.pdf>. Acesso em: 4 set. 2017.
- BRASIL, Portaria nº540, de 27 de outubro de 1997. Regulamento técnico: Aditivos Alimentares. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo. Brasília 28 de outubro de 1997. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/PORTARIA_540_1997.pdf/3c55fd22-d503-4570-a98b-30e63d85bdad>. Acesso em: 4 set. 2017.
- BRASIL, Resolução RDC nº 18, de 24 de março de 2008, Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, de 25 de março de 2008. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Microsoft+Word+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+18%2C+de+24+de+mar%C3%A7o+de+2008.pdf/4b266cfd-28bc-4d60-a323-328337bfa70e>>. Acesso em: 4 set. 2017.

BRASIL, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO). **Tabela 8 – Edulcorantes e suas Características**. Disponível em: <<http://www.inmetro.gov.br/consumidor/produtos/adocantes.pdf>>. Acesso em: 4 out. 2017.

CABALLERO, S.; PAMER, E.G. Microbiota-Mediated Inflammation and Antimicrobial Defense in the intestine. **Annual Review of Immunology**, New York, vol. 33, n.1, p. 227–256, 2015 Jan 2. Disponível em: < <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120238>>. Acesso em: 4 out. 2017.

CARVALHO, L. C. **Estudos temoanalíticos dos edulcorantes acessulfame-k, aspartame, ciclamato, esteviosídeo e sacarina**. 2007. 102 f. Dissertação (Mestrado em Ciências – Química Analítica) – Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Carlos. São Carlos, 2007. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75132/tde-25102007-162845/pt-br.php>>. Acesso em: 14 out. 2017.

CLEMENT, J. C. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. **The Journal Cell**, Philadelphia, vol. 148, n. 6, p. 1258-1270, 2012 Mar 16. Disponível em: <[http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(12\)00104-3](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(12)00104-3)>. Acesso em: 9 out. 2017.

CHU, D. M. et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. **Nature Medicine**, New York, v. 23, n. 3, p. 314-326. 2017 Jan 23. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/nm.4272>>. Acesso em: 12 out. 2017.

CHUNG, Y. S.; LEE, M. Genotoxicity Assessment of Erythritol by Using Short-term Assay. **Toxicological research**, v. 29, n. 4, p. 249-255, 2013 Dec 31. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3936177/>>. Acesso em: 5 set. 2017.

FRANKENFELD, C. L. et al. Sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States, **Annals of Epidemiology**, v. 25, n. 10, p. 736-742. 2015 oct. Disponível em:<[http://www.annalsofepidemiology.org/article/S1047-2797\(15\)00307-5/fulltext](http://www.annalsofepidemiology.org/article/S1047-2797(15)00307-5/fulltext)>. Acesso em: 22 set. 2017.

HOOPER, L. V.; MACPHERSON, A. J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, p.159-169, Mar. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182457>. Acesso em: 9 out. 2017.

KELLY, D.; KING, T.; AMINOV, R. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 622, p. 58-69, 2007. Disponível em: <<http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/view/1884/1993>>. Acesso em: 9 out. 2017.

MAI, V. et al. Distortions in Development of Intestinal Microbiota Associated with Late Onset Sepsis in Preterm Infants. **PLoS One**. v. 8, n. 1, 2013 Jan 14. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052876>>. Acesso em: 12 out. 2017.

MISHRA, A. et al. Systematic review of the relationship between artificial sweetener consumption and cancer in humans: analysis of 599,741 participants. **International Journal Clinical Practice**. v. 69, n. 12, p. 1418-1426, 2015 Jul 23. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.12703/abstract;jsessionid=2D8A2536DE72762708E3B379FB7E6A10.f02t02>>. Acesso em: 18 set. 2017.

MURPHY, R. et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. **International Journal of Obesity**. Londres. v. 38, n. 8, p. 1115-1119, 2014 Aug. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ijo2013218>>. Acesso em: 16 out. 2017.

NICHOLSON, J. K. et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. **Science**. v 336, n. 6086, p. 1262-1267, 2012. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/336/6086/1262.long>>. Acesso em: 12 out. 2017.

ROBERFROID, M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, 2010. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/prebiotic-effects-metabolic-and-health-benefits/F644C98393E2B3EB64A562854115D368>>. Acesso em: 30 out. 2017.

SAUNDERS, C. et al. Revisão da literatura sobre recomendações de utilização de edulcorantes em gestantes portadoras de diabetes mellitus. **FEMINA**. v. 38, n. 4, abril 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n4/a002.pdf>>. Acesso em: 4 set. 2017

SCHIFFMAN, S. S.; ROTHER, K. I. Sucralose, A Synthetic Organochlorine Sweetener: Overview Of Biological Issues. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 16, n. 7, sept. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856475/>>. Acesso em: 16 out. 2017.

SHAW, S. Y.; BLANCHARD, J.F.; BERNSTEIN, C.N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, p. 2687–2692, 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ajg2010398>>. Acesso em: 18 set. 2017.

SMITH, K.; MCCOY, K. D.; MACPHERSON, A. J. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. **Semin. Immunol.** v. 19, p. 59–69. 2007 april. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118672>>. Acesso em: 12 out. 2017.

STENSBALLE, L. G. et al. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. **Journal Pediatrics**. v. 162, n. 4, p. 832-838, 2013 apr.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140881>>. Acesso em: 16 out. 2017.

SYLVETSKY, A. C. et al. Widespread sucralose exposure in a randomized clinical trial in healthy young adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. v. 105, n. 4, p. 820-823, 2017 feb. 22. Disponível em: <<http://ajcn.nutrition.org/content/105/4/820.long>>. Acesso em: 26 ago. 2017.

SUEZ, J.; KOREM, T.; ZEEVI, D et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. **Nature**. v. 514, n. 7521, p. 181-186, 2014 Oct 9. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature13793>>. Acesso em: 26 ago. 2017.

SWITHERS, SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. **Trends Endocrinol Metab**. v. 24, n. 9, p. 431-441, 2013 Jul 10. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772345/> >. Acesso em: 18 set. 2017.

TADDEI, C. R.; FERFEBAUM, R. Microbiota intestinal no início da vida. **International Life Sciences Institute do Brasil – ILSI BRASIL**, São Paulo, v.3, 2017. Disponível em: < <http://ilsibrasil.org/wp-content/uploads/sites/9/2017/03/Fasc%C3%ADculo-Microbioma-intestinal-no-inicio-da-vida.pdf> >. Acesso em: 9 out. 2017.

TORLONI, M. R. et al. O uso de adoçantes na gravidez: uma análise dos produtos disponíveis no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 5, 9 out. 2007. Disponível em: <<http://www.repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/3689/S0100-72032007000500008.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 15 out. 2017.

UEBANSO, T. et al. Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice. **Nutrients**. v. 9, n. 6, p. 560, jun 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490539/>>.. Acesso em: 3 out. 2017.

VIRTA, L. et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease—a nationwide, register-based finnish case-control study. **American Journal Epidemiology**. v. 175, p. 775–784, Feb. 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article/175/8/775/203132>>. Acesso em: 12 out. 2017.

VOLYNETS, V. et al. Intestinal Barrier Function and the Gut Microbiome Are Differentially Affected in Mice Fed a Western-Style Diet or Drinking Water Supplemented with Fructose. **The Journal of Nutrition**. v. 147, n. 5, p. 770-780; March 29, 2017. Disponível em: <<http://jn.nutrition.org/content/147/5/770.long>>. Acesso em: 26 ago. 2017.

ZANINI, RV; ARAÚJO, CL; MARTINEZMESA, J. Utilização de adoçantes dietéticos entre adultos em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: um estudo de base populacional. **Cad. Saúde Pública**, v..27 n.5, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000500010.
Acesso em: 4 set. 2017.